



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/55	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32199 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT98/00291 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1998 (01.12.98) (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Boltzmanngasse 11, A-1090 Wien (AT). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MUCKE, Martin, Alois, Hermann [AT/AT]; Enenkelstrasse 28/32, A-1160 Wien (AT). FRÖHLICH, Johannes [AT/AT]; Arbeitergasse 50, A-1050 Wien (AT). JORDIS, Ulrich [AT/AT]; Hofzeile 6, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE OF GALANTHAMINE AND GALANTHAMINE DERIVATIVES IN THE CASE OF ACUTE FUNCTIONAL BRAIN DAMAGE (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON GALANTHAMIN UND GALANTHAMINDERIVATEN BEI AKUTEN FUNKTIONELLEN HIRNSCHÄDEN (57) Abstract The invention relates to the use of galanthamine and analogs thereof or acidic addition salts thereof in the production of medicaments for treating states arising from cerebro-vascular accidents or closed focal craniocerebral traumas or whiplash injuries. (57) Zusammenfassung Verwendung von Galanthamin und Analoga desselben oder Säureadditionssalzen hiervon zum Herstellen von Arzneimitteln für die Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall oder des geschlossenen fokalen Schädel-Hirn-Traumas oder des Schleudertraumas.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verwendung von Galanthamin und Galanthaminderivaten bei akuten funktionellen Hirnschäden

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von Galanthamin und chemischen Derivaten des Galanthamins oder pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionsalzes hievon zum Herstellen von Arzneimitteln für die Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas ohne Fraktur der Schädelkapsel (auch als intrakranielles Trauma bezeichnet) sowie des Schlaganfalles (akuter zerebraler Insult).

Dem Schlaganfall liegt eine plötzliche Abnahme des Blutstromes zu einer oder mehreren Hirnregionen zugrunde. Diese kann sowohl durch völligen oder teilweisen Verschuß der versorgenden Arterie (fokaler ischaemischer Insult, ca. 80% der Fälle) als auch durch Zerreißen eines Gefäßes mit anschließender Blutung im Gehirn oder zwischen dem Gehirn und den Hirnhäuten (hämorrhagischer Insult, ca. 20% der Fälle) eintreten. Sinkt die Hirndurchblutung unter 20 ml pro Minute und 100 Gramm Gewebe, kommt es zu ersten Funktionsausfällen, die anfangs noch reversibel und in den günstigsten Fällen selbstlimitierend sind (transiente ischämische Attacke, TIA). Sinkt dieser Wert unter 5 ml/min/100g Gewebe, kommt es zum Untergang von Nervenzellen und zur Ausbildung eines Infarktherdes. Dieser ischämische Kern ist von einem Halo mit kritischer Minderperfusion (Penumbra) umgeben, in dem bestimmte neurotoxische Substanzen ausgeschüttet werden und wo bei schneller Intervention noch Neuronen gerettet werden können, wenn die Kaskade der Sekundärsschadensausbreitung unterbrochen werden kann. Für den Ausgang eines Zerebralinsultes sind daher akuttherapeutische Maßnahmen entscheidend, die in den ersten Minuten bis Stunden nach dem Einsetzen der Symptomatik einsetzen muß.

Pro Jahr erleiden zwischen 15.000 und 25.000 Österreicher einen Schlaganfall, womit dieser der dritthäufigste medizinische Notfall ist und die häufigste Ursache für Invalidität im Erwachsenenalter darstellt. Zwei Drittel aller Überlebenden bleiben zeitlebens behindert.

Das akute Schädel-Hirn-Trauma hat immer eine exogene Genese in

Form einer massiven, mechanischen Einwirkung auf die Schädelkapsel, was eine Verschiebung einzelner Gehirnteile gegeneinander und gegen die knöcherne Hülle sowie Quetschungen zur Folge hat, auch wenn keine offene Schädelfraktur vorliegt.

5 Neben der meist auch mit äußerlichen Kopfverletzungen einhergehenden, fokal lokalisieren Form, die meist auf Sturz oder Schlag zurückzuführen ist, existiert auch eine diffuse und nur neurologisch nachweisbare Form, die durch die Wirkung starker Beschleunigungskräfte auf den Kopf verursacht wird (sog.

10 Schleudertrauma). Die beim Primärereignis beschädigten Zellen der Gehirnmatrix nehmen verstärkt Wasser und bestimmte Ionen (vor allem Kalzium) auf, wodurch sich ein Hirnödem mit erhöhtem Innendruck entwickelt. Dadurch sowie durch intrakranielle Blutungen werden die Blutgefäße verengt und in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt, wodurch es zu ischämischen

15 Sekundärschäden kommt. Weitere verzögerte Schäden sind unkontrollierte Freisetzung von Neurotransmittern sowie von neurotoxischen Verbindungen. Somit kann vereinfachend davon ausgegangen werden, daß sich innerhalb einiger Stunden oder Tage

20 nach dem Primärschaden ein klinisches Zustandsbild entwickelt, das dem des Schlaganfalles nicht unähnlich ist.

In medikamentöser Hinsicht wird beim Zustand nach fokalem ischaemischen Insult die Reperfusion der betroffenen Gehirn-

25 region durch Gabe von allgemein gefäßerweiternd und metabolisch stabilisierenden Arzneimitteln (Nootropika) sowie die Herabsetzung der Blutviskosität durch Gerinnungshemmer (Heparin), in jüngster Zeit vor allem auch die aktive Auflösung des verursachenden Thrombus durch lytische Enzyme (Streptokinase

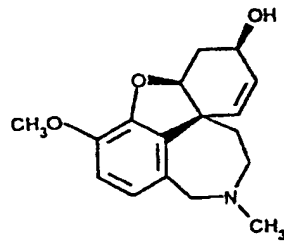
30 oder Gewebsplasminogen-Aktivator = tPA) angestrebt. Gerinnungshemmung und Thrombolysetherapie sind jedoch mit erhöhtem Risiko zerebraler Blutungen verbunden und daher bei hämorrhagischem Insult absolut kontraindiziert, wodurch vor Behandlungsbeginn eine zeitraubende diagnostische Abklärung durch

35 bildgebende Verfahren erforderlich ist.

Nach fokalem Schädel-Hirn - Trauma ist die Behandlung dagegen in erster Linie auf die Normalisierung des Schädelinnendruckes sowie die Wiederherstellung der Blut-Hirn - Schranke gerichtet.

40

Galanthamin mit der Formel



sowie einige seiner Analoga sind seit vielen Jahren als pharmazeutische Wirkstoffe mit inhibitorischer Wirkung auf das synaptische Enzym Acetylcholinesterase bekannt. Galanthamin wird daher bei Lähmungserscheinungen im Gefolge von Poliomyelitis und bei verschiedenen chronischen Erkrankungen des Nervensystems pharmakologisch angewandt. Galanthamin und einige seiner Derivate werden auch bei der symptomatischen Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit und verwandter Demenzzustände eingesetzt. Galanthamin wird auch bei einer Schädigung des Nervensystems durch Verletzungen angewandt.

Galanthamin ist chemisch gesehen ein Alkaloid der Morphingruppe, das aus Schneeglöckchen (*Galanthus woronowii*, *G. nivalis* usw.) und anderen Amaryllidaceen gewonnen werden kann.

Neben der Gewinnung von Galanthamin aus pflanzlichen Quellen sind in neuerer Zeit auch chemische Syntheseverfahren für Galanthamin und dessen Analoga einschließlich ihrer Säureadditionssalze vorgeschlagen worden, wobei auf die WO 95/27715 (=US-PS 5 428 159) und die WO 96/12692 verwiesen sei. Weitere Abkömmlinge des Galanthamins sowie deren Synthese werden in WO 96/12692 beschrieben. Die Verwendung von Galanthamin zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit und verwandter Demenzen ist aus der EP 236 684 B1 bekannt, dessen Anwendung beim Down-Syndrom, der Myasthenie und verwandter Muskelerkrankungen, bei Kompressionen peripherer Nerven sowie im Glaukom ist in WO 97/26887 beschrieben.

30

Es war jedoch nicht vorherzusehen, daß erfindungsgemäß Arzneimittel, die Galanthamin oder chemische Derivate des Galanthamins oder Salze derselben enthalten, die im weiteren Gefolge eines Schlaganfalles oder Schädel-Hirn-Traumas einsetzende

sekundäre Hirnschädigung in erheblichem Ausmaß begrenzen können. Dieser Effekt, der sowohl die Intensität der Schädigung als auch die Ausdehnung des Herdes betrifft, scheint von etwa gleichzeitig vorhandener Fähigkeit des Galanthamins zur Hemmung der Acetylcholinesterase weitgehend unabhängig zu sein. Insbesondere ist die Anwendung bei beiden Formen des Schlaganfalles (ischämisch und hämorrhagisch) in der initialen Phase unterschiedslos möglich, was eine schnellere Intervention ermöglicht.

10

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Galanthamin, von Derivaten oder Analoga des Galanthamins und von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen hiervon, zum Herstellen von Arzneimitteln für

15

a) die Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall,

b) die Behandlung des geschlossenen, fokalen Schädel-Hirn-Traumas,

20

c) die Behandlung des Zustandes nach perinatalem Hirnschaden und

d) die Behandlung nach einer Mangelversorgung des Gehirns mit Sauerstoff durch Erstickten, Ertrinken oder Herzversagen.

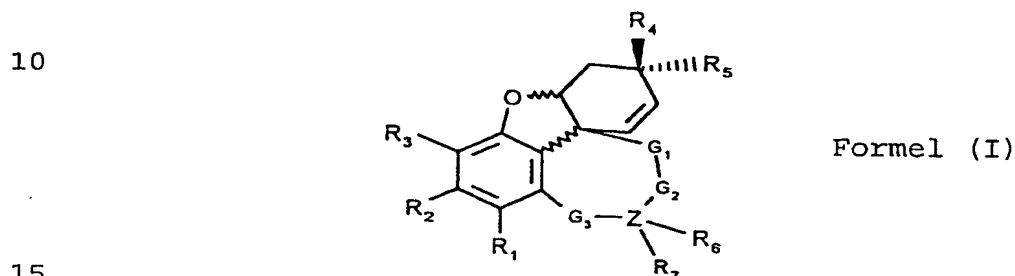
25

Im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogene Analoga des Galanthamins sind ausgehend von der oben genannten Formel des Galanthamins solche Verbindungen, worin die Hydroxylgruppe durch eine Methoxy-, Äthoxy-, nied. Alkanyloxy- (z.B. Acetyloxy-) Gruppe ersetzt ist, die Methoxygruppe durch Wasserstoff, die Äthoxy oder eine nied. Alkanoyloxygruppe (wie z.B. Acetyloxy-) ersetzt ist und die am Stickstoffatom substituierte Methylgruppe durch andere gerad- oder verzweigt ket- tige niedrige Alkylgruppen, wie Äthyl-, Cyclopropylmethyl- oder Cyclobutylmethyl-, Allyl-, nied. Alkylphenyl- oder substituiertes nied. Alkylphenol ersetzt ist, wobei die Substituenten Fluor, Chlor, Brom, nied. Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino-, nied. alkyl oder Acylamino mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder unsubstituiertes und halogensubstituiertes Benzoyl, nied.

40

Alkyl sind, in welchen sich die Substituenten am Phenylring befinden, und Verbindungen, worin Wasserstoffatome in der "Ring"-Struktur durch Fluor- oder Chlorgruppen ersetzt wurden, weisen wahrscheinlich ganz oder teilweise diese Eigenschaften auf.

Im Rahmen der Erfindung werden auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in Betracht gezogen, wobei

R_1 , R_2 entweder gleich oder verschieden sind und

20 Wasserstoff, F, Cl, Br, J, CN, NC, OH, SH, NO_2 , SO_3H , NH_2 , CF_3 oder

eine niedere ($\text{C}_1\text{-C}_6$), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkyloxygruppe oder

25 eine Aminogruppe, die durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene niedere ($\text{C}_1\text{-C}_6$), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkyloxy-carbonylgruppen substituiert ist oder

30 eine COOH , $\text{COO}(\text{Ar})\text{Alkyl}$, CONH , $\text{CON}(\text{Ar})\text{Alkyl}$ Gruppe oder

$-(\text{CH}_2)_n\text{-Cl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Br}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NC}$, darstellen, wobei

35 $R_1\text{-}R_2$ auch gemeinsam als $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-$, mit $n=1\text{-}3$ definiert sein können.

$R_3=R_1$, insbesondere OH und OCH_3 , weiters

40

R_2-R_3 gemeinsam: $-O-(CH_2)_n-O-$ bilden können, wobei $n=1-3$

R_4, R_5 : entweder beide Wasserstoff oder wechselweise jede Kombination von Wasserstoff oder eines (Ar)Alkyl-, (Ar)Alkenyl-,
5 (Ar)Alkynyl- mit

$S-R_8$, wobei R_8 Wasserstoff oder eine niedere (C_1-C_{10}), gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkylgruppe ist

10

$SO-R_8, SO_2R_8$

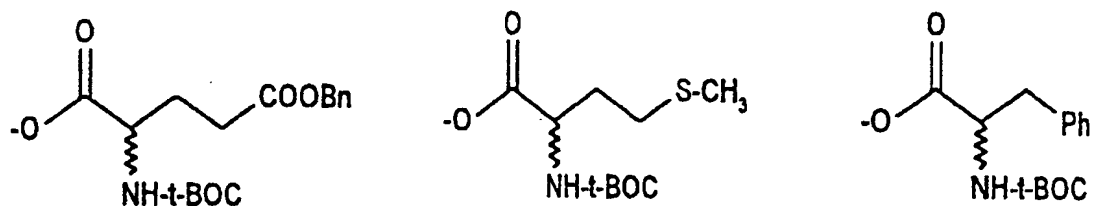
OH, O-Schutzgruppe (wie TMS, TBDMS),

15 O-CS-N- R_8 (Thiourethane),

O-CO-N- R_9 , wobei R_9 die folgenden Bedeutungen hat:



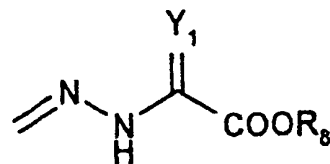
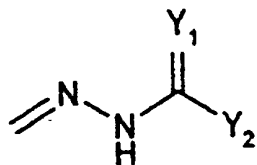
O-CO- R_8 (Ester, R_8 siehe oben), insbesondere auch Ester mit dem
20 Substitutionsmuster von Aminosäuren, wie



weitere: R_4, R_5 =gemeinsam Hydrazone ($=N-NH-R_{10}, =N-N(R_{10}, R_{11})$), Oxime
($=N-O-R_{11}$) wobei R_{10} Wasserstoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenen-
25 falls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl- oder
(Ar)Alkylcarbonyl- oder (Ar)Alkylcarbonyloxygruppe sowie
Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl und Mesylgruppe ist und R_{11} Wasser-
stoff, eine niedere (C_1-C_6), gegebenenfalls verzweigte, gegebenen-
falls substituierte (Ar)Alkyl- oder (Ar)Alkylcarbonylgruppe

sowie Sulfonsäure- wie z.B. Tosyl- und Mesylgruppe ist.

sowie Substituenten vom Typ:



- 5 $\text{Y}_1, \text{Y}_2 = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$ oder N-R_{10} (überzählige Valenzen sind jeweils -H)

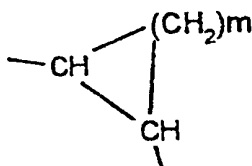
wobei für den Fall, daß $\text{R}_4 \neq \text{H}$ darstellt R_5 auch OH bzw. für den Fall daß $\text{R}_5 \neq \text{H}$ darstellt R_4 auch OH sein kann.

10

G_1, G_2 : gemeinsam oder verschieden die Bedeutung haben:

- $\text{C}(\text{R}_{13}, \text{R}_{14})$ -, wobei $\text{R}_{13}, \text{R}_{14}$ Wasserstoff, OH, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-,
 15 Aryl, (Ar)Alkyloxy- oder Aryloxygruppe oder gemeinsam eine Alkylspirogruppe (C_3 bis C_7 -Spiroring) sein können.

Weiters G_1 und G_2 gemeinsam



- 20 mit $m = 1$ bis 7 darstellt.

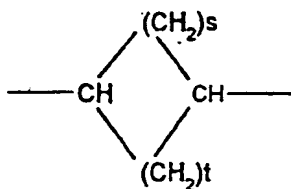
G_3 : $-\text{CH}_2-$ oder $=\text{CO}$ darstellt.

- R_6 eine Gruppe $-(\text{G}_4)_p - (\text{G}_5)_q - \text{G}_6$ mit $p, q = 0-1$ darstellt, in
 25 der

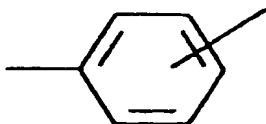
G_4 folgende Definition erfüllt:

- $-(\text{CH}_2)_r$ -, $-\text{C}(\text{R}_{15}, \text{R}_{16})-(\text{CH}_2)_r$ -, mit $r=1-6$ und $\text{R}_{15}, \text{R}_{16} =$ Wasserstoff,
 30 niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, Arylgruppe,

-O-, oder -NR₁₅-



mit $s = 1-4$, $t = 0-4$



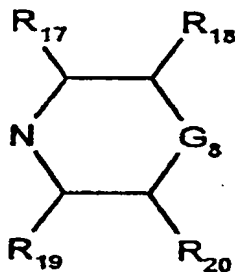
5 ,also ein ortho,meta,oder para disubst. Aromat



, wobei $G_7 = \text{NR}_{15}$, O oder S darstellt,

10 G_5 gleich oder verschieden von G_4 sein kann und für den Fall daß $p=1$ ist zusätzlich -S- darstellt,

G_6 folgende Definition erfüllt:



15

mit

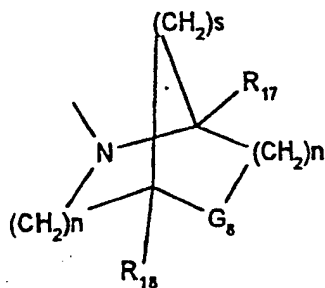
R_{17}, R_{18}, R_{19} , und R_{20} sind einzeln oder gemeinsam, gleich oder unterschiedlich Wasserstoff, niedere, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, Cycloalkyl-, oder Arylgruppen, wobei R_{17} und R_{18} bzw. R_{19} und R_{20} gemeinsam eine Cycloalkylgruppe (Ringgröße 3-8) bilden können.

$G_8 = O, S, NH, NR_{21}, -(CH_2)_n-$,

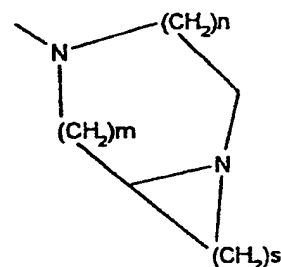
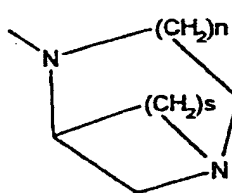
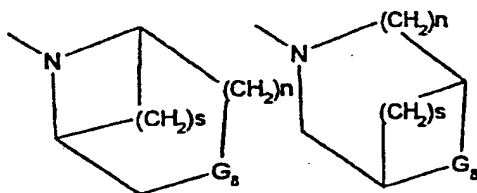
$R_{21} = CHO, COOR_{17}$, oder ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest, (mit Heteroaryl insbesondere 2-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl) oder

10 eine Methylgruppe, welche durch 1-3 unsubstituierte, oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

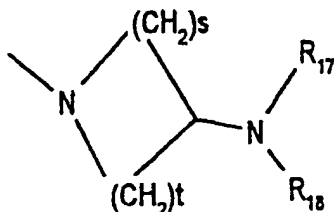
15 G_6 kann weiters sein:



bzw.



20



-CHO, COOR₁₇, -CONR₁₇,

eine niedrige, gegebenenfalls verzweigte, gegebenenfalls substituierte (Ar)Alkyl-, (AR)-Alkenyl-, (AR)Alkynyl-, Cycloalkyl-,
5

oder Arylgruppe,

-O-R₁₇, -NR₁₇R₁₈, Phthalimido, -CN, oder -NC.

10

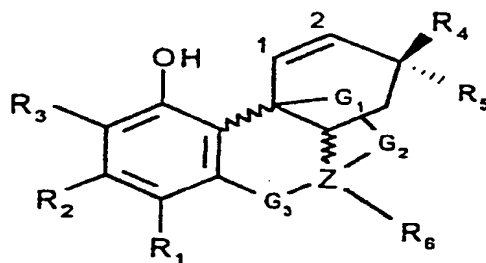
R₇ ist gleich R₆ oder stellt -O⁽⁻⁾ (N-Oxid) oder ein freies Elektronenpaar (e-Paar) dar, wobei R₆ und R₇ auch einen gemeinsamen Ring der Größe 3-8 bilden können, und

[X] nur dann existiert und ein Ion einer pharmakologisch verwendbaren anorganischen und organischen Säure darstellt, wenn R₅ und R₆ vorhanden sind und somit der Stickstoff eine positive Ladung trägt.
15

Z = N, bzw. N⁺ für den Fall, daß R₆ und R₇ gemeinsam vorhanden sind und R₇ ungleich O⁻ ist.
20

Einen Sonderfall der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

25

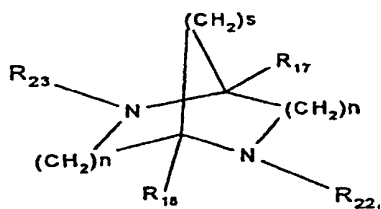


(Formel (II))

wobei die Reste die bei Formel (I) beschriebenen Bedeutungen haben. Diese Formel entsteht formal aus Formel (I), indem die Bindung von C₁ zum "Furan" Sauerstoff gebrochen und statt dessen von C₁ direkt an Z gebildet wird.

30

Weiters umfaßt die Erfindung die neue, substituierte überbrückte Basen der allgemeinen Formel (III) und deren Herstellung, insbesondere 2,5-Diazabicyclo[2.2.1]heptane:



(Formel III)

wobei R_{22}

ein unsubstituierter, oder durch eine oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder unterschiedlich substituierter (Hetero)Arylrest oder

eine Methylgruppe, welche durch zwei unsubstituierte oder durch ein oder mehrere F, Cl, Br, J, NO_2 , NH_2 , OH, Alkyl, Alkyloxy, CN, NC oder CF_3 , CHO, COOH, COOAlkyl, SO_3H , SH, S-Alkyl-Gruppen gleich oder verschieden substituierte Phenylgruppe(n) substituiert ist,

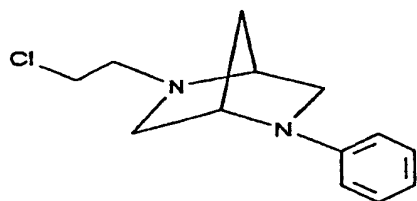
R_{17} , R_{18} , n, s, die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und

$$R_{23} = -(G_5)_q - (G_4)_p - G_9$$

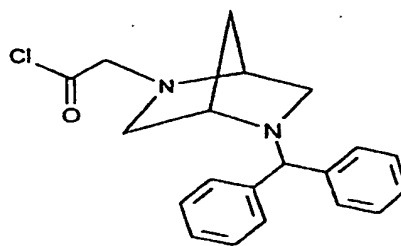
wobei G_4 und G_5 die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben und G_9 definiert ist als:

Wasserstoff, F, Cl, Br, J, OH, O-Ts, O-Ms, O-Triflat, COOH, COCL CHO, $-\text{O}-R_{17}$, $-\text{NR}_{17}\text{R}_{18}$, Phthalimido, -CN, oder -NC oder andere für nukleophile Substitutionen, Additionsreaktionen, Kondensationsreaktion etc. geeignete Gruppen.

Beispiele für diese Verbindungstypen:



Beispiel a

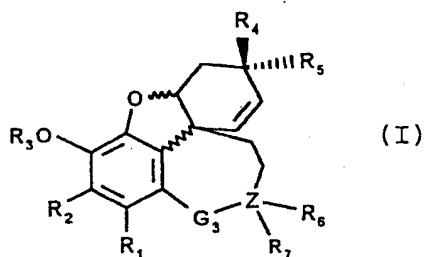


Beispiel b

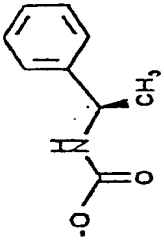
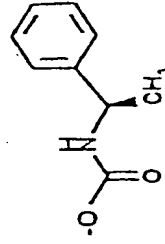
Diese Verbindungen der allgemeinen Formel (III) stellen nicht nur pharmazeutisch eine interessante Verbindungsklasse dar, sondern finden auch als Substituenten in einer Vielzahl von Grundkörpern Anwendung. Beispiele stellen die Verbindungen 105 bis 109 dar.

Übersicht der Verbindungen vom Typ der allgemeinen Formel I:

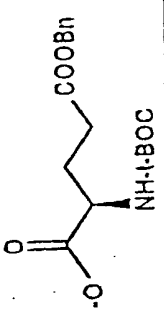
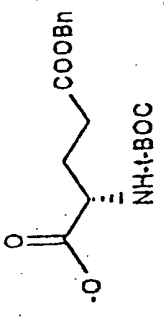
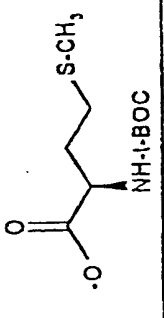
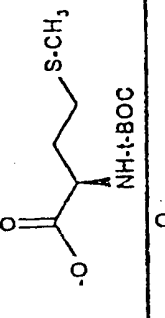
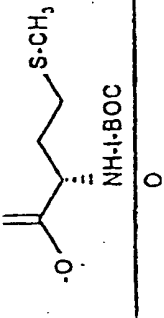
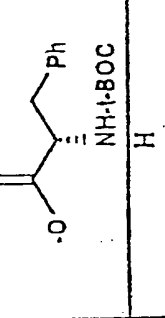

10

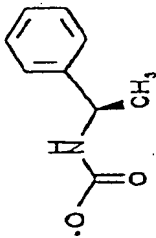
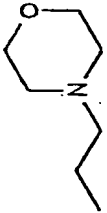
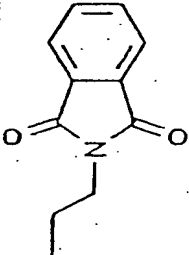


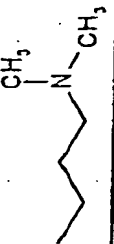


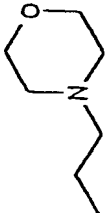
(I)

Subst. Nr.	Chir.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Z	[X]	G
Gal *HBr	(-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₃	H	N ⁺	Br ⁻	CH ₃
1	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
2	(+/-)	Br	H	CH ₃	H	OH	CH ₃	-	N	-	CH ₃
3	(-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
4	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	H	-	N	-	CH ₃
5	(-)	Br	H	CH ₃	OH	H	H	-	N	-	CH ₃
6	(+)	Br	H	CH ₃	OH	H	H	-	N	-	CH ₃
7	(+/-)	br	H	CH ₃	H	OH	H	-	N	-	CH ₃
8	(+/-)	Br	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH(CH ₃)-O-	CHO	-	N	-	CH ₃
9	(+/-)	H	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH(CH ₃)-O-	CH ₃	-	N	-	CH ₃
10	(+/-)	Br	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CHO	-	N	-	CH ₃
11	(+/-)	H	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₃	-	N	-	CH ₃
12	(+/-)	H	H	CH ₃	O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
13	(+/-)	Br	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-		-	N	-	CH ₃
14	(+/-)	Br	H	CH ₃		-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
15	(+/-)	Br	H	CH ₃		= O	H	-	N	-	CH ₃
16	(+/-)	Br	H	CH ₃		= O	CH ₃	-	N	-	CH ₃
17	(-)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
18	(+)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃


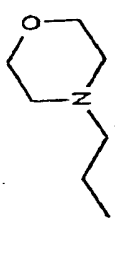

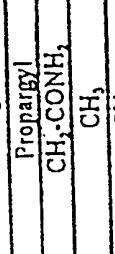
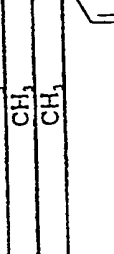

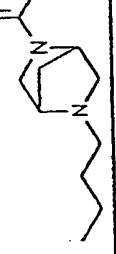
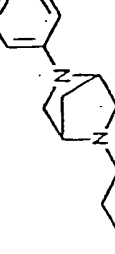
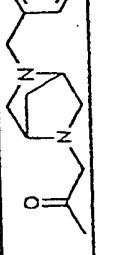


19	(-)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
20	(+)	H	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
21	(-)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃
22	(+)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃
23	(-)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃
24	(+)	H	H	CH ₃			CH ₃	-	N	-	CH ₃
25	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
26	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃

27	(+)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
28	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
29	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
30	(+)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
31	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
32	(-)	H	H	CH ₃	H		CH ₃	-	N	-	CH ₃
33	(+/-)	Br	H	CH ₃		CH ₃	-	N	-	CH ₃	

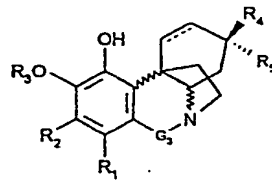
34	(+/-)	Br	H	CH ₃		H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
35	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	n-Pentyl	-	N	-	CH ₃
36	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H	H	-	N	-	CH ₃
37	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
38	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
39	(+/-)	H	H	CH ₃	O-TBDMS	H	CH ₃	-	N	-	CH ₃
40	(+/-)	Br	H	CH ₃	Ethylenglykolketyl = O		CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
41	(+/-)	Br	H	CH ₃			Allyl	-	N	-	CH ₃
42	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Allyl	-	N	-	CH ₃
43	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	Allyl	-	N	-	CH ₃
44	(+/-)	Br	H	CH ₃			CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
45	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
46	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
47	(+/-)	H	H	CH ₃			CH ₂ -Ph	-	N	-	CH ₃
48	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-COCH ₃	H	COCH ₃	-	N	-	CH ₃
49	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	n-Hexyl	-	N	-	CH ₃
50	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Propargyl	-	N	-	CH ₃
51	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ COOEt	-	N	-	CH ₃
52	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ CN	-	N	-	CH ₃
53	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ CONH ₂	-	N	-	CH ₃
54	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
											
55	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃

56	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
57	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
58	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
59	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-CH ₃	-	N	-	CH ₃
60	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-COOEt	-	N	-	CH ₃
61	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-(CH ₂) ₂ -COOCH ₃	-	N	-	CH ₃
62	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	COOCH ₃	-	N	-	CH ₃
63	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	I-BOC	-	N	-	CH ₃
64	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-C ₁₁ H ₁₁	-	N	-	CH ₃
65	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	Ellyl	-	N	-	CH ₃
66	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-(CH ₂) ₂ -COOH	-	N	-	CH ₃
67	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CO-COOH	-	N	-	CH ₃
68	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -CH ₂ -OH	-	N	-	CH ₃
69	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -CH ₂ -OH	-	N	-	CH ₃
70	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	-	N	-	CH ₃
71	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ -COOH	-	N	-	CH ₃
72	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CO-C ₁₁ H ₁₁	-	N	-	CH ₃
73	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ CN	-	N	-	CH ₃
74	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H		-	N	-	CH ₃
75	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-OTs		CH ₃	-	N	-	CH ₃
76	(+)	H	H	CH ₃	= N-OH		CH ₃	-	N	-	CH ₃
77	(-)	H	H	CH ₃	= N-OH		CH ₃	-	N	-	CH ₃
78	(+)	H	H	CH ₃	= N-OCH ₃		CH ₃	-	N	-	CH ₃
79	(-)	H	H	CH ₃	= N-OCH ₃		CH ₃	-	N	-	CH ₃
80	(+/-)	H	H	CH ₃	= NH		CH ₃	-	N	-	CH ₃

81	(-)	H	H	CH ₃	= N-NH·CH ₃	-	N	-	CH ₃
82	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-N(CH ₃) ₂	-	N	-	CH ₃
83	(+/-)	H	H	CH ₃	=N-HN-(CH ₃) ₂ ·OH	-	N	-	CH ₃
84	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-NH·CHO	-	N	-	CH ₃
85	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-NH-tBOC	-	N	-	CH ₃
86	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-NH-p-Ts	-	N	-	CH ₃
87	(+/-)	H	H	CH ₃		-	N	-	CH ₃
88	(+/-)	H	H	CH ₃		-	N	-	CH ₃
89	(+/-)	H	H	CH ₃		-	N	-	CH ₃
90	(+/-)	H	H	CH ₃	= N-NH ₂	-	N	-	CH ₃
91	(-)	H	H	CH ₃		CH ₃	N*	Br	CH ₃
92	(-)	H	H	CH ₃		CH ₃	N*	Cl	CH ₃
93	(-)	H	H	CH ₃		CH ₃	N*	Cl	CH ₃
94	(-)	H	H	CH ₃		CH ₃	N*	Br	CH ₃

95	(-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	Cl ⁻	CH ₃
96	(+)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	Cl ⁻	CH ₃
97	(+)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	Cl ⁻	CH ₃
98	(-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	-	CH ₃
99	(-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	Br ⁻	CH ₃
100	(-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N ⁺	Hal ⁻	CH ₃
101	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	C=O
102	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	C=O
103	(+/-)	Br	H	CH ₃	O-TBDMS	H		CH ₃	N	-	C=O
104	(-)	H	H	H	OH	H		CH ₃	N	-	CH ₃
105	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	CH ₃
106	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	CH ₃
107	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	CH ₃
108	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H		CH ₃	N	-	CH ₃

Ebenso im Rahmen der Erfindung in Betracht gezogen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (II):



Formel (II)

die ein Sonderfall der allgemeinen Formel (I) ist.

Pat II Nr.	Chiral	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	G ₃	DB*	IC ₅₀
113	(+/-)	Br	H	CH ₃	=O		CH ₂	ja	5
114	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂	ja	
115	(+/-)	H	H	CH ₃	OH	H	CH ₂	ja	>150
116	(+/-)	Br	H	CH ₃	OH	H	CH ₂	nein	50

* DB = Doppelbindung

Anm.: "Chiral." weist in der gesamten Tabelle auf die Chiralität des jeweiligen Eduktes hin.

Galanthamin, ein Analogon oder ein Säureadditionssalze desselben kann in jeder geeigneten, chemischen oder physikalischen Form verabreicht werden. Beispielsweise kann es als das Hydrobromid, Hydrochlorid, Methylsulfat oder Methiodid verabreicht werden.

Galanthamin, ein Analogon, ein Derivat oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können einem an Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma leidenden Patienten intravenös durch Injektion oder Infusion oder intracerebroventrikulär mittels eines implantierten Behälters verabreicht werden.

Typische Dosierungsraten bei Verabreichung dieser Wirkstoffe hängen von der Natur der verwendeten Verbindung ab und liegen bei intravenöser Applikation im Bereich von 0,1 bis 2,0 mg pro Tag und Kilogramm Körpergewicht in Abhängigkeit vom physischen Zustand und sonstiger Medikation des Patienten.

Die folgenden spezifischen Formulierungen können bei der Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn - Trauma Anwendung finden:

- 21 -

Lösung zur parenteralen Verabreichung enthaltend 1 mg
Wirkstoff/ml.

Flüssige Formulierung zur intracerebroventrikulären Verabrei-
5 chung, in einer Konzentration von 1 oder 5 mg Wirkstoff/ml.

Um die Wirkung von Galanthamin, von Derivaten und Analoga des
Galanthamins bei akuten funktionellen Hirnschäden aufzuzei-
gen, wurden die Wirkung des Schlaganfalls simulierende Versu-
10 che ausgeführt.

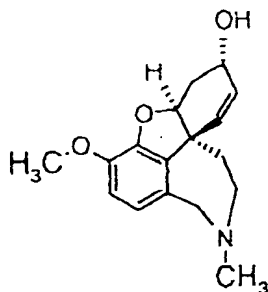
A) Schutzwirkung gegen apoptotischen Zelltod bei Entzug von
Nährstoffen in vitro:

15 Dieser Versuch wurde an isolierten kortikalen Neuronen von
neun Tage alten Hühnerembryonen (white Leghorn-Hybrid-Stamm)
ausgeführt.

Die Versuchssubstanzen waren die nachstehend mit den Struk-
20 turformeln angeführten Galanthaminderivate:

SPH-1068:

Strukturformel:



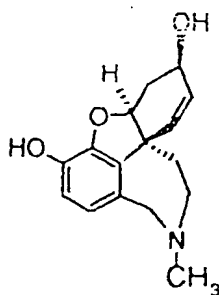
- 22 -

Verbindung aus Beispiel Nr.: -

SPH-1088:

Strukturformel:

5

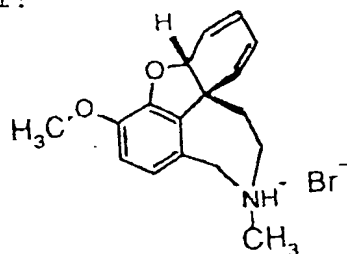


10

Verbindung aus Beispiel Nr.: -

SPH-1092:

15 Strukturformel:

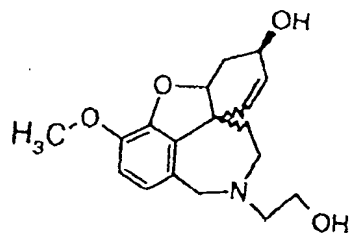


20

Verbindung aus Beispiel Nr.: -

25 SPH-1096:

Strukturformel:



30

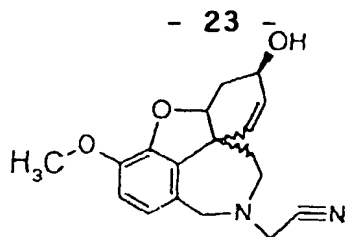
Verbindung aus Beispiel Nr.: 69

35

SPH-1099:

Strukturformel:

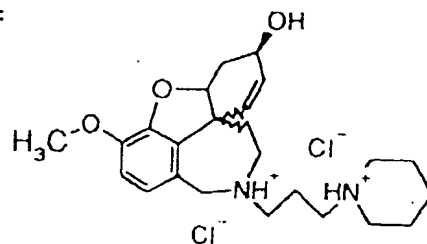
40



Verbindung aus Beispiel Nr.: 73

SPH-1107:

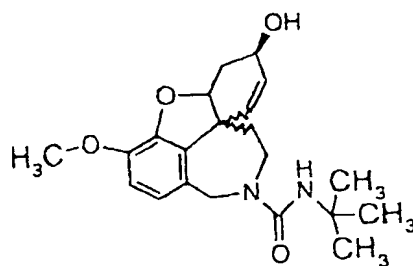
10 Strukturformel:



Verbindung aus Beispiel Nr.: 95

20 SPH-1221:

Strukturformel:

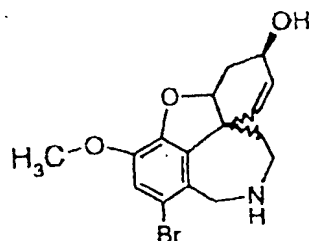


Verbindung aus Beispiel Nr.: -

30

SPH-1241:

Strukturformel:



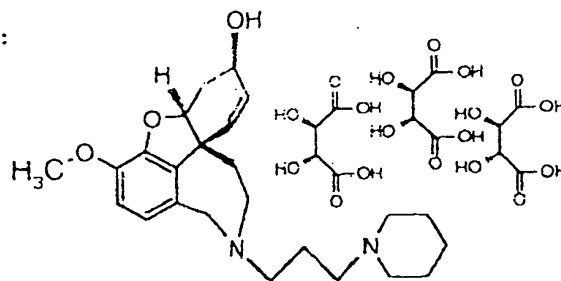
40 Verbindung aus Beispiel Nr.: 4

und

SPH-1286:

Strukturformel:

5



10

Verbindung aus Beispiel Nr.: 95

Als interner Standard wurde Galanthamin verwendet.

15

Die Versuchssubstanzen und der interne Standard (Galanthamin) wurden vom ersten Tag an über die gesamte Versuchsdauer von acht Tagen verabreicht.

20 Die Substanzen wurden an zwei verschiedenen Tagen getestet. An jedem Tag wurden zwei identische Mikroplatten mit zwei Vertiefungen je Substanz und Dosierung bereitet. Auf jeder Mikroplatte wurden zwölf bestimmte Werte für Blindversuche erzeugt.

25

Lagerung und Bebrüten der befruchteten Eier:

30 Einen Tag alte, befruchtete Eier wurden bei 12 + 0,1°C und 80 + 5% Feuchtigkeit in einem Inkubator acht Tage lang aufbewahrt. Am embryonalen Tag 0 wurden die Eier in einen Bebrütungsinkubator gegeben und bis zum embryonalen Tag 8 bei 38 + 0,5°C und 55 + 5% Feuchtigkeit bewahrt. Die kortikalen Neuro-

35

Als Kulturmedium wurde ein frisch und unter sterilen Bedingungen hergestelltes Medium mit folgender Zusammensetzung verwendet: 100 ml EMEM (= Zellkulturmedium (modified eagles medium) mit 1 g Glucose/l, 2% FCS (= fötales Kälberserum), 0,01% Gentamycin und 2 mM L-Glutamin.

40

Die beschriebenen, kortikalen Neuronenkulturen der Hühnerembryonen wurden acht Tage lang in diesem Medium, also unter weitgehendem Entzug, des für das Überleben notwendigen fötalen Kälberserums gehalten.

5

Am achten Tag wurde mit Hilfe eines Vitalitätsassay quantitativ geprüft, ob die Zugabe von Testsubstanzen bei Serumentzug den Zelluntergang im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen reduzieren konnte. Der Vitalitätstest beruht auf der

10 metabolischen Reduktion von MTT (= ein Chromophor), eine Substanz mit gelber Farbe, zu einem blauen Formazanprodukt durch mitochondriale Dehydrogenase. Nur vitale Zellen sind in der Lage, diese Reaktion zu katalysieren. Die Vitalität wurde mit einem ELISA-Reader (570 nm) gemessen.

15

Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:

	cont	~3µM	6.25µM	12.5µM	25µM	50µM	100µM	200µM	400µM
Galanthamine	0,065	0,065	0,065	0,073	0,074	0,084	0,117	0,156	0,167
SPH-1068		0,066	0,069	0,072	0,074	0,081	0,107	0,139	0,184
SPH-1088		0,063	0,067	0,084	0,082	0,105	0,159	0,238	0,242
SPH-1092		0,069	0,077	0,083	0,103	0,155	0,235	0,159	0,048
SPH-1096		0,066	0,067	0,068	0,078	0,081	0,108	0,167	0,224
SPH-1098		0,058	0,059	0,059	0,061	0,056	0,059	0,062	0,074
DMSO		0,067	0,068	0,066	0,064	0,067	0,069	0,077	0,107
	cont	~3µM	6.25µM	12.5µM	25µM	50µM	100µM	200µM	400µM
Galanthamine	0,063	0,085	0,066	0,067	0,072	0,085	0,130	0,164	0,047
SPH-1067		0,061	0,063	0,068	0,070	0,080	0,125	0,158	<u>0,049</u>
DMSO		0,061	0,064	0,064	0,066	0,069	0,095	0,183	<u>0,057</u>
	cont	~3µM	6.25µM	12.5µM	25µM	50µM	100µM	200µM	400µM
Galanthamine	0,065	0,065	0,065	0,073	0,074	0,084	0,117	0,156	0,167
SPH-1107		0,083	0,152	0,211	0,221	0,158	0,080	0,046	0,044
SPH-1221		0,061	0,066	0,069	0,070	0,086	0,117	0,157	0,138
SPH-1241		0,061	0,067	0,071	0,087	0,097	0,114	0,122	0,066
SPH-1286		0,065	0,078	0,092	0,132	0,190	0,205	0,145	0,058
DMSO		0,067	0,068	0,066	0,064	0,067	0,069	0,077	0,107

Diskussion der Ergebnisse:

Dieser Versuch zeigt, daß zwischen der Hemmwirkung gegen Acetylcholinesterase und der anti-apoptotischen Wirkung bei Entzug des Nährstoffes aus der Zellkultur (Simulation eines Schlaganfalls) kein unmittelbarer Zusammenhang besteht. Es handelt sich also um eine bislang für Galanthamin und seine Derivate nicht bekannte Wirksamkeit.

- 10 Galanthamin erzielt bei einer Konzentration von 0,2 mM eine nicht mehr verbesserungsfähige Schutzwirkung, die ungefähr einer Verdopplung der überlebenden Zellen entspricht. Das Galanthaminderivat SPH-1286 ((-)-N-(3-Piperidinopropyl)-N-demethylgalanthamin hat schon bei 0,1 mM eine bessere Wirkung
- 15 (Faktor etwa 2,5). Bemerkenswerterweise weist jedoch das selbe Derivat als Racemat (+/-) eine ebenso starke Schutzwirkung bei einer Konzentration von nur 0,0125 mM auf, obwohl die Cholinesterase-Hemmwirkung dieses Gemisches der beiden Stereoisomeren nur ein Viertel der beim (-)-Epimeren SPH-1286
- 20 beobachteten beträgt. Daraus ist zu folgern, daß sich die neuroprotektive Wirkung in dem (+)-Epimeren verstärkt zeigt, das wiederum eine geringere Cholinesterase-Inhibitorwirkung aufweist. Ein weiterer Hinweis auf den Unterschied zwischen der neuroprotektiven Wirkung (erfindungsgemäß) und esteras-
- 25 einhibierender Wirkung besteht darin, daß das als Esteras-einhibitor inaktive Epi-Galanthamin ebenso gut neuroprotektiv wirkt, wie das natürliche (-)-Galanthamin.

B. Hypoxie-Versuch:

- 30 In diesem Versuch wurden Mäuse in einem kognitiven Testmodell ("passive avoidance") trainiert und dann mit Kohlendioxid narkotisiert, was durch das Ausbleiben der Sauerstoffversorgung des Gehirns einen Gedächtnisverlust bewirkt. Ziel dieses
- 35 Versuches ist es, festzustellen, ob die erfindungsgemäß in Betracht gezogenen Verbindungen in der Lage sind, die Amnesie zu verhindern.

Beschreibung des Hypoxie-Versuches:

40

Gruppen von zehn Mäusen wurden in der nachstehenden Tabelle beschrieben, wobei eine konstante Volumens-Dosierung von 10 ml/kg mit wechselnden Konzentrationen an getesteter Substanz verwendet wurde.

5

	Gruppe	Elektro- schock	CO ₂ ausgesetzt	Orale Verab- reichung	Dosis (mg/kg)
10	1	No	No	Saline	-
	2	Yes	No	Saline	-
	3	Yes	No	SPH-1286	100
	4	Yes	No	Piracetam	300
	5	No	Yes	Saline	-
	6	Yes	Yes	Saline	-
	7	Yes	Yes	SPH-1286	10
	8	Yes	Yes	SPH-1286	30
15	9	Yes	Yes	SPH-1286	100
	10	Yes	Yes	Piracetam	300

20 Versuchstiere:

Bei dem Versuch wurden männliche Mäuse des Stammes ICR-CD-1 mit einem Körpergewicht von 18 bis 22 g und einem Alter von etwa 4 Wochen verwendet.

25

Die Versuchssubstanz wurde jeweils eine Stunde vor dem Acquisitionsversuch (siehe unten) verabreicht:

Die Apparatur besteht aus einer 16 x 15 x 15 cm großen Kammer, mit opaken Wänden und einem Gitterboden. Ein 4 cm breiter, 11,5 cm langer erhöhter Steg geht von der einen Seite der Kammer aus und ist beleuchtet. Die Kammer ist dunkel gehalten. Eine auf den Steg gesetzte Maus kann die Kammer durch eine 3 x 3 cm-Öffnung erreichen. Über den Gitterboden der dunklen Kammer können Elektroschocks auf die Beine gegeben werden.

Ausführung des Versuches:

Am Tag 1 werden die Tiere trainiert, indem sie auf den Steg gesetzt werden und die Zeit erfaßt wird (Latenz), bis sie die

dunkle Kammer betreten. Dies wird einmal wiederholt. Nur Tiere, die leicht in die dunkle Kammer eintreten, werden im Versuch verwendet.

5 Am Tag 2 wurde das Acquisitionstraining ausgeführt. Die Tiere werden auf den Steg gesetzt und Eintrittslatenz erfaßt. Die Tiere (ausgenommen die Gruppen 1 und 5) erhalten Elektroschocks, 10 Sekunden nachdem sie in die dunkle Kammer gingen. Unmittelbar nach dem Elektroschock wurden die Tiere
10 mit Kohlendioxid betäubt (Gruppen 5 bis 10) oder der Schein-Betäubungsbehandlung (Gruppen 1 bis 4) unterzogen. Die Betäubungsbehandlung besteht darin, daß die Mäuse in eine Kammer, die mit CO₂ gefüllt war, gegeben wurden bis die Atmung stillstand. Die Mäuse wurden dann durch künstliche Beatmung wie-
15 derbelebt. Die Scheinbehandlung erfolgte dadurch, daß die Mäuse in eine identische Kammer ohne CO₂ gegeben wurden.

Am Tag 3 wurde die Wirkung der Amnesie geprüft. Die Tiere wurden auf den Steg gesetzt und die Eintrittslatenz erfaßt.
20 Tiere, welche innerhalb von 180 sek nicht in die dunkle Kammer gingen, wurden vom Steg weggenommen und eine Latenz von mehr als 180 sek aufgezeichnet.

Als Substanz für die positive Kontrolle wurde Piracetam ver-
25 wendet.

Die Testverbindungen wurden in 0,5% w/v-Carboxymethylzellulose zubereitet, wobei geringere Konzentrationen durch Verdünnen mit 0,5% w/v-Carboxymethylzellulose hergestellt wurden.

30 Piracetam wurde in 0,5% w/v-Carboxymethylzellulose in der gewünschten Konzentration zubereitet.

Die Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt:
35

Mittlere Eintritts-Latenzzeiten:

Gruppe	Behandlung und Dosis (mg/kg p.o.)	CO ₂ ausgesetzt	Elektroschocks ausgesetzt (0.25 mA; 10 seconds)	Zeit (min) bis zum Eintritt der Maus in die Kammer am		
				1. Tag		
				Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
1	Vehicle	-	No	0.043	0.028	0.016
2	Vehicle	-	No	0.060	0.043	0.030
3	SPH-1286	100	No	0.047	0.053	0.025
4	Piracetam	300	No	0.052	0.042	0.026
5	Vehicle	-	Yes	0.066	0.034	0.028
6	Vehicle	-	Yes	0.064	0.040	0.023
7	SPH-1286	10	Yes	0.045	0.024	0.019
8	SPH-1286	30	Yes	0.056	0.028	0.020
9	SPH-1286	100	Yes	0.062	0.033	0.016
10	Piracetam	300	Yes	0.052	0.030	0.018
					2. Tag	3. Tag
					0.013	0.021
					0.022	>2.491
					0.018	>2.618
					0.020	>2.880
					0.020	0.026
					0.016	0.038
					0.017	0.253
					0.016	>1.852**
					0.016	>2.546**
					0.017	>2.812**

(Statistical significance of difference from vehicle-treated group (Group 6): ** $p < 0.01$)

Diskussion des Versuchsergebnisses:

Im Hypoxie-Modell konnte die Testsubstanz SPH-1286 die Amnesie vollständig verhindern, was bisher für einen Cholinesteras-
5 einhibitor noch nicht beschrieben worden ist.

Patentansprüche:

1. Verwendung von Galanthamin, von Derivaten oder Analoga des Galanthamins, oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen hiervon, zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall.
5
2. Verwendung von Galanthamin, von Derivaten oder Analoga des Galanthamins, oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen hiervon, zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung des geschlossenen Schädel-Hirn-Traumas.
10
3. Verwendung von Galanthamin, von Derivaten oder Analoga des Galanthamins, oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen hiervon, zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung des perinatalen Hirnschadens.
15
4. Verwendung von Galanthamin, von Derivaten oder Analoga des Galanthamins, oder pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen hiervon, zum Herstellen eines Arzneimittels für die Behandlung von Hirnschäden nach Mangelversorgung des Gehirns mit Sauerstoff nach Ersticken, Ertrinken oder Herzversagen.
20
25
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:
30
 - a) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet
R₁ Wasserstoff
R_x Wasserstoff
R₃ Methyl
35 R₄ Wasserstoff
R₅ Hydroxy

R₆ Methyl

Z Stickstoff

G₃ Methylen

(SPH-1068),

5

b) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

R₁ Wasserstoff

R₂ Wasserstoff

R₃ Wasserstoff

10 R₄ Hydroxy

R₅ Wasserstoff

R₆ Wasserstoff

Z Stickstoff

G₃ Methylen

15 (SPH-1088),

c) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

R₁ Wasserstoff

R₂ Wasserstoff

20 R₃ Methyl

R₄ Wasserstoff

R₅ Wasserstoff

R₆ Methyl

Z Stickstoff

25 G₃ Methylen

(als Hydrobromid) (SPH-1092),

d) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

R₁ Wasserstoff

30 R₂ Wasserstoff

R₃ Methyl

R₄ Hydroxy

R₅ Wasserstoff

R₆-CH₂-CH₂OH

Z Stickstoff

- 5 G₃ Methylen
(SPH-1096),

e) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

R₁ Wasserstoff

- 10 R₂ Wasserstoff

R₃ Wasserstoff

R₄ Hydroxy

R₅ Wasserstoff

R₆-CH₂-CN

- 15 Z Stickstoff
G₃ Methylen
(SPH-1099),

f) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

- 20 R₁ Wasserstoff

R₂ Wasserstoff

R₃ Methyl

R₄ Hydroxy

R₅ Wasserstoff

- 25 R₆-N₃-Piperidinopropyl

Z Stickstoff

G₃ Methylen

(als Hydrochlorid) (SPH-1107),

- 30 g) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:

R₁ Wasserstoff

- R₂ Wasserstoff
R₃ Methyl
R₄ Hydroxy
R₅ Wasserstoff
5 R₆-CO-NH-C(CH₃)₃
Z Stickstoff
G₃ Methylen
Hydrochlorid (SPH-1221),
- 10 h) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:
R₁ Brom
R₂ Wasserstoff
R₃ Methyl
R₄ Hydroxy
15 R₅ Wasserstoff
R₆ Wasserstoff
Z Stickstoff
G₃ Methylen
(SPH-1241) und
- 20
- i) Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher bedeutet:
R₁ Wasserstoff
R₂ Wasserstoff
R₃ Methyl
25 R₄ Hydroxy
R₅ Wasserstoff
R₆ 3-Piperidinopropyl
Z Stickstoff
G₃ Methylen
30 (SPH-1286)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MANKOVSKII NB ET AL: "Effectiveness of gammalon and anticholinesterase preparations in the restorative and residual periods of ischemic stroke in old age" VRACH DELO, 1976, (5) P15-9, XP002112706 USSR abstract	1,4,5
X	--- MUCKE H.A.M.: "Preclinical studies with galanthamine" DRUGS OF TODAY (DRUGS TODAY), 33/4 (259-264), XP002112707 Spain *S.261, right-hand column, - Early Application -, 1.Abs., Z.10-12; 3. Abs., Z.5-8 * --- -/-	1,2,4,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 1999

Date of mailing of the international search report

15. 10. 99

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT 98/00291

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 273 (C-0953), 18 June 1992 (1992-06-18) & JP 04 066571 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD), 2 March 1992 (1992-03-02) abstract	1,4,5
Y	--- US 5 294 625 A (GOTO GIICHI ET AL) 15 March 1994 (1994-03-15) column 1, line 54 - line 65	1,4,5
X	--- EP 0 449 247 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HEFA FRENON ARZNEIMITTEL (DE)) 2 October 1991 (1991-10-02) page 3, line 43	2
Y	page 3, line 31 - line 41	1,4,5
Y	--- DE 32 31 571 A (NII BIOLOG ISPYTANIJAM KHIM SO) 1 March 1984 (1984-03-01) page 3, line 8 - line 9 page 3, line 15 - line 24 page 3, line 32 page 12, line 15 - line 16 page 13, line 30 - line 31	1,4,5
A	--- WO 97 40049 A (JORDIS ULRICH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHANNES (AT); KUEE) 30 October 1997 (1997-10-30) cited in the application claims 1-8	1,4,5
X	--- WO 97 26887 A (SANOCHEMIA LTD ;MUCKE MARTIN ALOIS HERMANN (AT); FRANTSITS WERNER) 31 July 1997 (1997-07-31) page 4, line 16 - line 20 claims 1,2	2,5
X	--- CHEN Y ET AL: "Rivastigmine, a brain-selective acetylcholinesterase inhibitor, ameliorates cognitive and motor deficits induced by closed-head injury in the mouse." J NEUROTRAUMA, APR 1998, 15 (4) P231-7, XP002117433 UNITED STATES abstract page 23, column 1, line 40 -column 2, paragraph 2	2,5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Patent Application No

PCT/AT 98/00291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 04066571 A	02-03-1992	JP 2660086 B	08-10-1997
US 5294625 A	15-03-1994	US 5441967 A	15-08-1995
		AT 94870 T	15-10-1993
		AU 4791190 A	09-08-1990
		CA 2007553 A	13-07-1990
		CN 1053231 A,B	24-07-1991
		DE 69003397 D	28-10-1993
		DE 69003397 T	20-01-1994
		EP 0378207 A	18-07-1990
		FI 941703 A	13-04-1994
		IE 63302 B	05-04-1995
		JP 3173867 A	29-07-1991
		RU 2021989 C	30-10-1994
		US 5177087 A	05-01-1993
EP 0449247 A	02-10-1991	DE 4010079 A	02-10-1991
		AT 108657 T	15-08-1994
		CA 2039197 A,C	30-09-1991
		DE 59102210 D	25-08-1994
		DK 449247 T	21-11-1994
		ES 2061094 T	01-12-1994
		JP 2055032 C	23-05-1996
		JP 4221315 A	11-08-1992
		JP 7068127 B	26-07-1995
		US 5519017 A	21-05-1996
		US 5932238 A	03-08-1999
DE 3231571 A	01-03-1984	NONE	
WO 9740049 A	30-10-1997	AT 403803 B	25-05-1998
		AT 71696 A	15-10-1997
		AU 2498597 A	12-11-1997
		CZ 9803324 A	12-05-1999
		EP 0897387 A	24-02-1999
		NO 984852 A	16-11-1998
		PL 329411 A	29-03-1999
WO 9726887 A	31-07-1997	AT 402691 B	25-07-1997
		AT 14996 A	15-12-1996
		AU 1432897 A	20-08-1997
		EP 0876147 A	11-11-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT 98/00291

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ADDITIONAL MATTER PCT/ISA 210

International Application No
PCT/AT 98/00291

The International Searching Authority found that this international application contains multiple inventions, as follows :

1. Claims Nos 1,4,5

Use of galanthamine or the derivatives thereof in the production of a medicament to treat a state occuring after cerebral apoplexy or brain damage after a lack of oxygen supplied to the brain after suffocation, drowning or heart failure.

2. Claims Nos. 2,5

Use of galanthamine or the drivatives thereof in the production of a medicament to treat closed craniocerebral traumas.

3. Claims Nos. 3,5

Use of galanthamine or the derivatives thereof in the production of a medicament to treat perinatal brain damage.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00291

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MANKOVSKII NB ET AL: "Effectiveness of gamalon and anticholinesterase preparations in the restorative and residual periods of ischemic stroke in old age" VRACH DELO, 1976, (5) P15-9, XP002112706 USSR Zusammenfassung	1,4,5
X	MUCKE H.A.M.: "Preclinical studies with galanthamine" DRUGS OF TODAY (DRUGS TODAY), 33/4 (259-264), XP002112707 Spain * S.261, rechte Spalte, - Early Application -, 1.Abs., Z.10-12; 3. Abs., Z.5-8 *	1,2,4,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15. 10. 99

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uiber, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 273 (C-0953), 18. Juni 1992 (1992-06-18) & JP 04 066571 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD), 2. März 1992 (1992-03-02) Zusammenfassung ---	1,4,5
Y	US 5 294 625 A (GOTO GIICHI ET AL) 15. März 1994 (1994-03-15) Spalte 1, Zeile 54 - Zeile 65 ---	1,4,5
X	EP 0 449 247 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;HEFA FRENON ARZNEIMITTEL (DE)) 2. Oktober 1991 (1991-10-02) Seite 3, Zeile 43 ---	2
Y	Seite 3, Zeile 31 - Zeile 41 ---	1,4,5
Y	DE 32 31 571 A (NII BIOLOG ISPYTANIJAM KHIM SO) 1. März 1984 (1984-03-01) Seite 3, Zeile 8 - Zeile 9 Seite 3, Zeile 15 - Zeile 24 Seite 3, Zeile 32 Seite 12, Zeile 15 - Zeile 16 Seite 13, Zeile 30 - Zeile 31 ---	1,4,5
A	WO 97 40049 A (JORDIS ULRICH ;CZOLLNER LASZLO (AT); FROEHLICH JOHANNES (AT); KUEE) 30. Oktober 1997 (1997-10-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-8 ---	1,4,5
X	WO 97 26887 A (SANOCHEMIA LTD ;MUCKE MARTIN ALOIS HERMANN (AT); FRANTSITS WERNER) 31. Juli 1997 (1997-07-31) Seite 4, Zeile 16 - Zeile 20 Ansprüche 1,2 ---	2,5
X	CHEN Y ET AL: "Rivastigmine, a brain-selective acetylcholinesterase inhibitor, ameliorates cognitive and motor deficits induced by closed-head injury in the mouse." J NEUROTRAUMA, APR 1998, 15 (4) P231-7, XP002117433 UNITED STATES Zusammenfassung Seite 23, Spalte 1, Zeile 40 -Spalte 2, Absatz 2 -----	2,5

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1,4,5

Verwendung von Galanthamin oder deren Derivate zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung des Zustandes nach Schlaganfall oder von Hirnschäden nach Mangelversorgung des Gehirns mit Sauerstoff nach Ersticken, Ertrinken oder Herzversagen

2. Ansprüche: 2,5

Verwendung von Galanthamin oder deren Derivate zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung des geschlossenen Schädel-Hirn-Traumas

3. Ansprüche: 3,5

Verwendung von Galanthamin oder deren Derivate zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung des perinatalen Hirnschadens

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 04066571 A	02-03-1992	JP 2660086 B	08-10-1997
US 5294625 A	15-03-1994	US 5441967 A	15-08-1995
		AT 94870 T	15-10-1993
		AU 4791190 A	09-08-1990
		CA 2007553 A	13-07-1990
		CN 1053231 A,B	24-07-1991
		DE 69003397 D	28-10-1993
		DE 69003397 T	20-01-1994
		EP 0378207 A	18-07-1990
		FI 941703 A	13-04-1994
		IE 63302 B	05-04-1995
		JP 3173867 A	29-07-1991
		RU 2021989 C	30-10-1994
		US 5177087 A	05-01-1993
EP 0449247 A	02-10-1991	DE 4010079 A	02-10-1991
		AT 108657 T	15-08-1994
		CA 2039197 A,C	30-09-1991
		DE 59102210 D	25-08-1994
		DK 449247 T	21-11-1994
		ES 2061094 T	01-12-1994
		JP 2055032 C	23-05-1996
		JP 4221315 A	11-08-1992
		JP 7068127 B	26-07-1995
		US 5519017 A	21-05-1996
		US 5932238 A	03-08-1999
DE 3231571 A	01-03-1984	KEINE	
WO 9740049 A	30-10-1997	AT 403803 B	25-05-1998
		AT 71696 A	15-10-1997
		AU 2498597 A	12-11-1997
		CZ 9803324 A	12-05-1999
		EP 0897387 A	24-02-1999
		NO 984852 A	16-11-1998
		PL 329411 A	29-03-1999
WO 9726887 A	31-07-1997	AT 402691 B	25-07-1997
		AT 14996 A	15-12-1996
		AU 1432897 A	20-08-1997
		EP 0876147 A	11-11-1998